

ЛЕКЦИИ

© Балаболкин И.И., 2004

И.И. Балаболкин

РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С АТОПИЕЙ

Институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, Москва

За последние два десятилетия XX столетия и в начале третьего тысячелетия отмечается рост распространенности аллергических реакций и заболеваний у детей. По данным эпидемиологических исследований, выполненных в России и за рубежом, ими страдает до 30% детского населения [1]. Наиболее распространенными аллергическими заболеваниями (АЗ) являются атопический дерматит (АД), бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР). Эпидемиологические исследования показывают, что в странах Европы и Северной Америки БА страдают от 10 до 15% детей [2].

Причинно значимыми в развитии АЗ у детей могут быть пищевые, пыльцевые, лекарственные аллергены, аллергены домашней пыли, клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pterohyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), животных, пера птиц, спор плесневых грибов, химические соединения. Любой из видов указанных аллергенов может быть причиной аллергического поражения того или иного органа; в то же время прослеживается связь развития аллергического поражения отдельных органов и систем с определенными аллергенами. Так, у детей раннего возраста возникновение АД чаще всего связано с пищевой сенсибилизацией, БА и АР — с сенсибилизацией к аллергенам *Dermatophagoides pterohyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, аллергического конъюнктивита (АК) — с сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам.

Анализ данных аллергологического анамнеза детей с АЗ свидетельствует о существенном влиянии ряда эндогенных и средовых факторов на их формирование. Наиболее высоким фактором риска возникновения аллергии является отягощение наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями и особенно — наличие аллергии у родителей заболевшего [3]. При заболевании аллергией одного из родителей риск развития аллергии у ребенка составляет 60%, если оба родителя страдают аллергией, он возрастает до 80%, тогда как у детей, имеющих здоровых родителей, риск развития аллергии составляет только 19%.

Воздействие ряда средовых факторов может способствовать развитию аллергических реакций и заболеваний у детей. Они могут оказывать влияние на мать в период беременности. Установлено, что эмбрион формирует свой собственный клеточный иммунный ответ к ингаляционным и пищевым аллергенам уже на 22-й неделе гестации. Табачный дым рассматривается как мощный адъювант в развитии АЗ у детей [4]. Курение матери во время беременности оказывает негативное влияние на развитие плода. Ряд исследователей выявили большую распространенность АЗ, и особенно АЗ органов дыхания у детей, проживающих в индустриальных районах [5]. Загрязнение воздушной среды поллютантами может быть триггерным и/или обостряющим АЗ, и особенно БА, фактором. Такие поллютанты, как двуокись серы, оксид азота, взвешенные частицы, озон, могут ухудшать респираторные симптомы и вести к снижению легочных функций [6].

В 1989 г. Strachan D.P. [7] выдвинул гигиеническую гипотезу, которая, по его мнению, объясняет развитие аллергии и рост ее распространенности. Согласно этой гипотезе, причиной увеличения частоты развития аллергических состояний является снижение микробной антигенной нагрузки на организм ребенка в связи с уменьшением размера семьи и улучшением жизненных условий. Уменьшение контакта с бактериальными антигенами уменьшает возможность переключения сформированного в антенатальном и неонатальном периоде Th₂-клеточного иммунного ответа с преобладанием его над Th₁-клеточным иммунным ответом в направлении сбалансированного соотношения Th₁- и Th₂-ответов, что способствует персистенции аллергического ответа [8]. В соответствии с гигиенической концепцией развития аллергии, перенесенные в первые 2 года жизни ребенком инфекционные болезни могут оказывать протективное по отношению к БА действие. В настоящее время пока нет прямых доказательств предрасполагающего влияния сниженного уровня экспозиции к бактериальным антигенам к возникновению АЗ у детей.

Искусственное вскармливание детей на первом году жизни, особенно детей из семей, в которых уже были случаи заболевания аллергией, является значительным фактором риска возникновения аллергических реакций и заболеваний. Раннее введение в питание таких продуктов, как коровье молоко и куриное яйцо, может быть причиной развития пищевой аллергии и связанного с ней АД. Излишнее содержание в рационе жиров может модулировать иммунный ответ с преобладанием Th_2 -клеточного ответа и способствовать развитию аллергических реакций. Генетически модифицированные продукты, вводимые в питание, могут быть источниками новых аллергенов [9].

К факторам значительного риска возникновения АЗ у детей относят наличие высоких концентраций ингаляционных аллергенов (аллергены *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, споры плесневых грибов, животных) в жилых помещениях. Перхоть и слюна домашних животных, особенно кошек, обладают значительным сенсибилизирующим потенциалом.

Наиболее ранним проявлением аллергии у детей является АД. В большинстве случаев его проявление приходится на первый год жизни ребенка и связано чаще всего с пищевой сенсибилизацией (к белкам коровьего молока, куриному яйцу, злаковым). В развитии АД также существенное значение имеет сенсибилизация к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus*. В последующем, после манифестации проявлений АД у ребенка, могут возникнуть другие проявления атопии (БА, АР, АК), при этом происходит формирование полиорганной аллергической патологии.

Возникновение АД считается фактором высокого риска развития БА у детей. Об этом свидетельствует наличие связи между АД и БА по данным эпидемиологических исследований. Данные этих исследований показывают, что АД чаще выявляется у детей из семей, в которых ранее были диагностированы случаи заболевания БА. БА, как и АД и АР, является воспалительным заболеванием. У детей первых лет жизни, страдающих АД и не имеющих симптомов БА, выявляются признаки неспецифической бронхиальной гиперреактивности, рассматриваемой как характерный признак астмы. Прогрессирование АЗ связано со специфичностью IgE-антительного ответа. Указанные изменения с течением времени ведут к развитию проявлений аллергии со стороны других органов [10]. Последовательное развитие аллергических реакций и заболеваний у индивидуумов обозначается как «атопический марш». У детей он характеризуется первоначальным развитием пищевой аллергии, последующим возникновением АД, вслед за которым формируется АР и БА, в последующем происходит развитие рецидивирующей крапивницы, отеков Квинке, полинозов.

Проведенное группой исследователей 12 стран Европы и Канады по программе ETAC (Early Treat-

ment of the Atopic Child) 3-летнее изучение факторов риска развития БА у 817 детей в возрасте от 1 до 2 лет, имевших активные проявления АД и отягощение наследственности АЗ, позволило установить наличие специфических факторов риска развития БА у детей [11]. Было подтверждено, что повышенный уровень общего IgE и развитие сенсибилизации к аллергенам микроклещей домашней пыли и перхоти кошки у ребенка предсказывают возможность развития у него в будущем БА. В этом исследовании было впервые показано, что сенсибилизация к аллергенам пыльцы трав является мощным предиктором начала астмы в последующие годы. Развитие сенсибилизации к наиболее общим аэроаллергенам (аллергены клещей домашней пыли и пыльцы трав) ассоциируется с наивысшим риском развития БА. У детей старше 3 лет риск развития БА ассоциируется с сенсибилизацией к куриному яйцу. Исследователями программы ETAC не было выявлено связи между сенсибилизацией к белкам коровьего молока и риском развития БА.

В связи со значительной распространенностью АЗ у детей большую актуальность приобретает проблема профилактики аллергической патологии.

Одним из направлений профилактики АЗ являются раннее использование противоаллергических фармакологических средств, назначение их на начальном этапе развития АД с целью, прежде всего, предупреждения возникновения БА у детей.

За последние годы привлекает внимание возможность использования антигистаминного препарата нового поколения Цетиризин для предупреждения возникновения БА у детей, страдающих АД [12].

Помимо возможности блокировать H_1 -гистаминовые рецепторы, Цетиризин обладает выраженной противовоспалительной активностью, связанной со способностью подавлять действие индукторов синтеза гистамина (ФАТ, субстанции Р), ингибировать индуцируемый ЛТВ₄ хемотаксис моноцитов, тормозит экспрессию адгезивных молекул, ингибирует прикрепление эозинофилов к эндотелию, тормозит продукцию ЛТС₄ эозинофилами. Цетиризин ингибирует развитие ранней фазы аллергического ответа, тормозит процесс аккумуляции эозинофилов в слизистой оболочке бронхов, ингибирует развитие поздней фазы аллергического ответа, значительно замедляет возникновение аллергического воспаления.

В силу наличия полного спектра противоаллергической активности Цетиризин находит широкое применение в аллергологической практике.

Применение Цетиризина у детей с АД способствует повышению эффективности проводимой терапии, позволяет купировать возникшее обострение воспаления кожи при меньшем количестве наружных топических глюкокортикостероидов [13]. Отмечено уменьшение зуда кожи при лечении детей с АД [14].

Назначение Цетиризина при сезонном АР у детей 2—6 лет способствует уменьшению его симптомов

и восстановлению назальной проходимости [15]. При сезонном аллергическом риноконъюнктивите у детей в возрасте от 6 до 12 лет отмечается обратное развитие симптомов АР и АК [16].

Отмечено позитивное влияние терапии препаратом Цетиризин на течение БА у детей [17]. У детей с обострением БА наблюдалось улучшение бронхиальной проходимости уже на 3-й день после начала приема Цетиризина. Наиболее значительным был прирост показателей $ОФВ_1$, $МОС_{50}$, $СОС_{75/85}$, ФЖЕЛ. После 3 дней лечения Цетиризином у детей отмечалось снижение чувствительности бронхов к гистамину. В процессе лечения препаратом наблюдалось снижение числа приступов БА как в дневные, так и в ночные часы, уменьшение количества используемых бронхоспазмолитических препаратов. 4-недельный курс лечения Цетиризином способствовал улучшению бронхиальной проходимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов. Положительный клинический эффект и улучшение показателей бронхиальной проходимости были отмечены у 35 (87,5%) из 40 леченых Цетиризином детей. Под влиянием лечения Цетиризином у больных БА отмечалось уменьшение эозинофилии периферической крови.

Между развитием АД у детей и последующим возникновением БА отмечается выраженная связь. Около 40% детей первых 2 лет жизни с проявлениями АД в младенческом возрасте развивают БА в возрасте от 3 до 4 лет [18]. Поскольку Цетиризин обладает значительной противовоспалительной активностью (а при АД часто обнаруживаются признаки неспецифической повышенной реактивности бронхов, связанной с развитием минимального персистирующего воспаления слизистой оболочки бронхов), возникает целесообразность использования Цетиризина в целях предупреждения развития БА.

Эффективность профилактики БА у детей осуществлением ранней превентивной терапии Цетиризином была доказана проведенными по программе ЕТАС исследованиями [19].

В течение 2-летнего периода 817 детей в возрасте от одного до 2 лет, страдавших АД и имевших

наследственную предрасположенность к аллергии, были включены в программу исследования ЕТАС, представлявшего собой проводимое двойным слепым методом рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание эффективности Цетиризина в 13 странах. Сравнивалась частота возникновения БА в группе детей, получавших в течение 18 месяцев Цетиризин из расчета 0,25 мг/кг/день, и в группе детей, получавших плацебо. Проводилась клиническая и аллергологическая оценка эффективности превентивного действия Цетиризина, включая определение уровня общего и специфических IgE.

Исследование по программе ЕТАС показало, что профилактическое применение Цетиризина привело к снижению частоты развития БА в 2 раза у детей, имевших генетическую предрасположенность к аллергии и сенсibilизацию к аэроаллергенам (аллергены домашней пыли, микрочастицы домашней пыли, пыльцы растений), по сравнению с контрольной группой больных АД, получавших плацебо. Длительное применение Цетиризина способствовало также уменьшению симптомов АД и числа эпизодов острой крапивницы у детей с АД. Применение Цетиризина сопровождалось уменьшением количества используемых для лечения АД топических глюкокортикостероидов. Не было выявлено существенного влияния Цетиризина на уровень общего и специфических IgE у наблюдавшихся детей.

Данное крупное многоцентровое исследование подтвердило высокую безопасность и отличную переносимость препарата Цетиризин [20]. При его длительном применении не было отмечено каких-либо побочных эффектов со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы, а также негативного влияния на рост и развитие ребенка. Электрокардиографическое исследование не показало ни одного случая удлинения интервала PQ у детей, принимавших Цетиризин.

Таким образом, применение Цетиризина предупреждает развитие БА у каждого второго ребенка с АД с пыльцевой и клещевой сенсibilизацией. Препарат Цетиризин может быть рекомендован для профилактики БА у детей с АД.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 2/2005, приложение № 8.

1. Балаболкин И.И. // Аллергические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. — М., 1998. — С. 94—107.
2. Burney P.G., Chinn S., Rona R.J. // *BMJ*. — 1990. — Vol. 300, № 6735. — P. 1306—1310.
3. Martinez F.D. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 156, № 4. — Pt 2. — P. 117—122.
4. Taylor B., Wadsworth J. // *Arch. Dis. Child.* — 1987. — Vol. 62, № 8. — P. 786—791.
5. Балаболкин И.И., Ефимова А.А., Авдеенко Н.В. и др. // *Иммунология*. — 1991. — № 4. — С. 34—36.
6. Braun-Fahrlander C., Vuille J.C., Sennhauser F.H. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 155, № 3. — P. 1042—1049.
7. Strachan D.P. // *BMJ*. — 1989. — Vol. 299, № 6710. — P. 1259—1260.
8. Martinez F.D., Holt P.G. // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — Suppl. 2. — S 12—15.
9. Wahn U., Warner J.A., De Weck A. et al. European allergy white paper update. Brussel, 1999. — 53 p.
10. Ahlstedt S. // *ACI Intl.* — 1998. — Vol. 10, № 2. — P. 37—44.
11. ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1998. — Vol. 9, № 3. — P. 116—124.
12. Warner J.O., ETAC Study Group. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108, № 6. — P. 929—937.
13. Diepgen T.L., ETAC Study Group. // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 13, № 4. — P. 278—286.
14. Цветкова Е.А., Балаболкин И.И. // 5-й Рос. нац. Конгресс «Человек и Лекарство». М., 1998. С. 253.
15. Allegra L., Paupe J., Wieseman H.G., Baelde Y. // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1993. — Vol. 4, № 3. — P. 157—161.
16. Masi M., Candiani R., van de Venne H. // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1993. — Vol. 4, № 4. — Suppl. — P. 47—52.
17. Разина Л.А., Балаболкин И.И., Филин В.А. // 1-й Всерос. конгресс по детской аллергологии «Проблемы раннего выявления, профилактики и терапии аллергических заболеваний у детей». — М., 2001. — С. 128.
18. Bergmann R.L., Edenharter G., Bergmann K.E. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. — 1998. — Vol. 28, № 8. — P. 965—970.
19. Cetirizine's fundamental anti-allergic properties are crucial to ETAC's success. // *ETAC Science*. — 1994. — № 3.
20. Simons F.E. ETAC Study Group // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104, № 2. — Pt 1. — P. 433—440.